

Novedades EASL/CROI 2014: Coinfección por VIH/VHC

Dr. Juan Macías

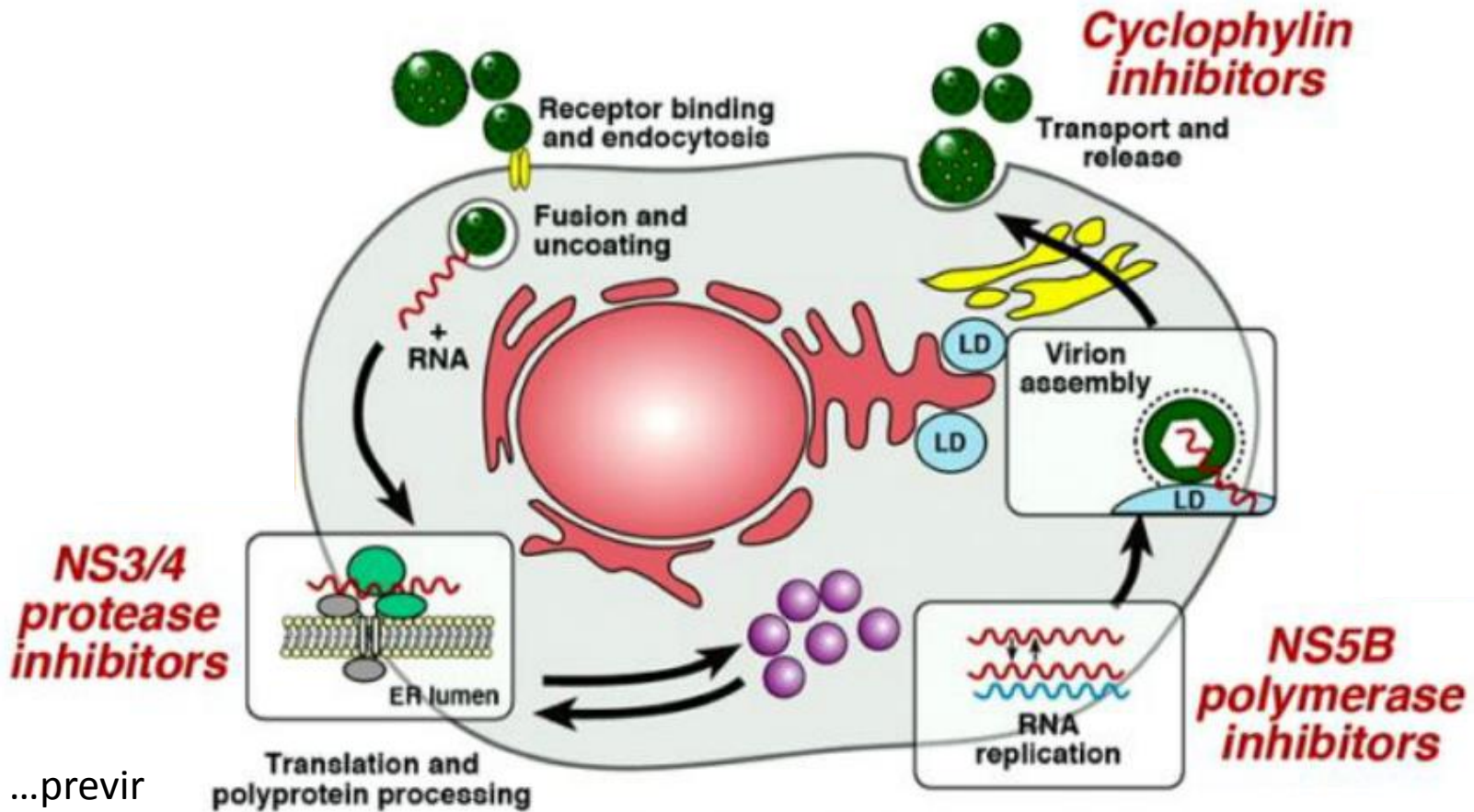
Hospital Universitario de Valme

Sevilla

1ª Reunión nacional GEHEP

Madrid, 23-24 mayo 2014

Dianas de los AAD



...previr
Boceprevir
Telaprevir
Simeprevir
ABT-450/r
MK-5172

NS5A inhibitors*...asvir
Daclatasvir
Ledipasvir
Ombitasvir
MK-8742

...buvir
Sofosbuvir
Dasabuvir

Simeprevir plus PegIFN/ribavirin in HCV genotype-1/HIV-1 co-infection (Study C212)

Douglas Dieterich,¹ Jürgen Kurt Rockstroh,² Chloe Orkin,³
Félix Gutiérrez,⁴ Marina B Klein,⁵ Jacques Reynes,⁶ Lotke Tambuyzer,⁷ Monika
Peeters,⁷ Alan Jenkins,⁸ Wolfgang Jessner,⁷ Guy De La Rosa⁹

¹Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ²Mediz. Universitätsklinik I-Immunologische Ambulanz, Bonn, Germany; ³Royal London Hospital, London, UK; ⁴Hospital General de Elche and Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain;

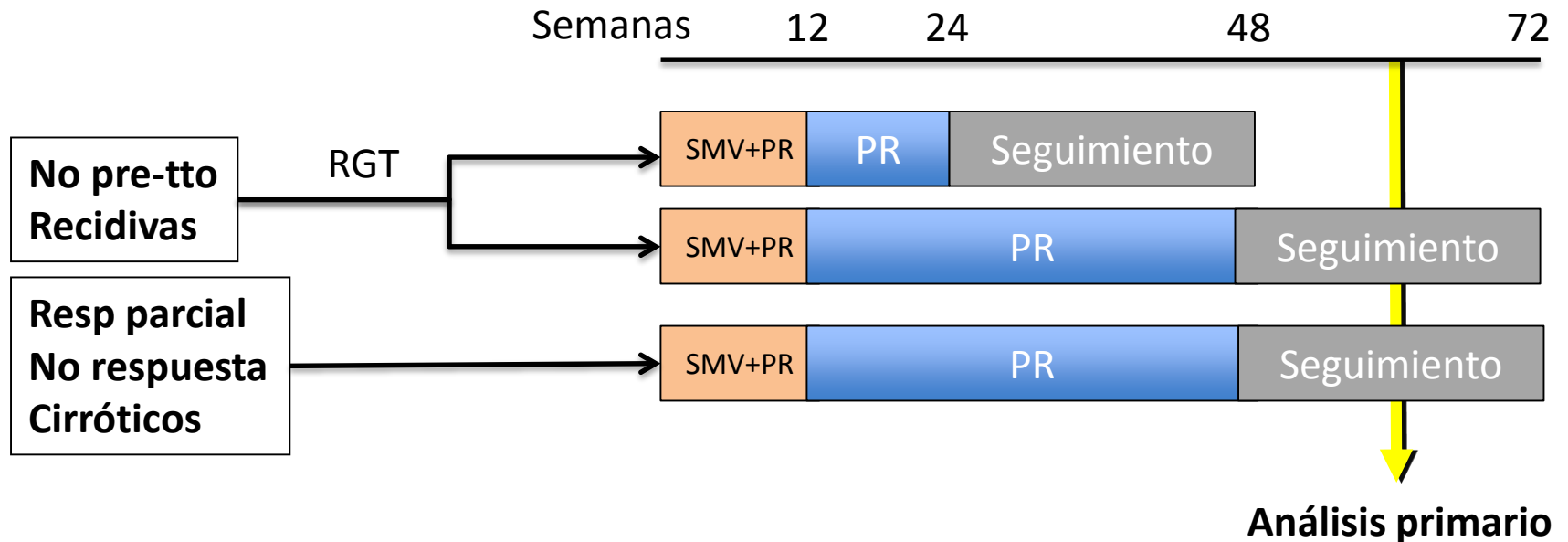
⁵McGill University Health Centre, Montreal, Canada; ⁶Centre Hospitalier Gui De Chauliac, Montpellier, France;

⁷Janssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium; ⁸Janssen Research & Development, Raritan, NJ, USA; ⁹Janssen Global Services, LLC, Titusville, NJ, USA

CROI 2014, abstract 24

Diseño

Simeprevir (SMV): IP-VHC, 150 mg qd, activo frente a G1, 2, 4, 5, 6.
EC C212: Fase III, abierto, G1 no tratados y pre-tto.



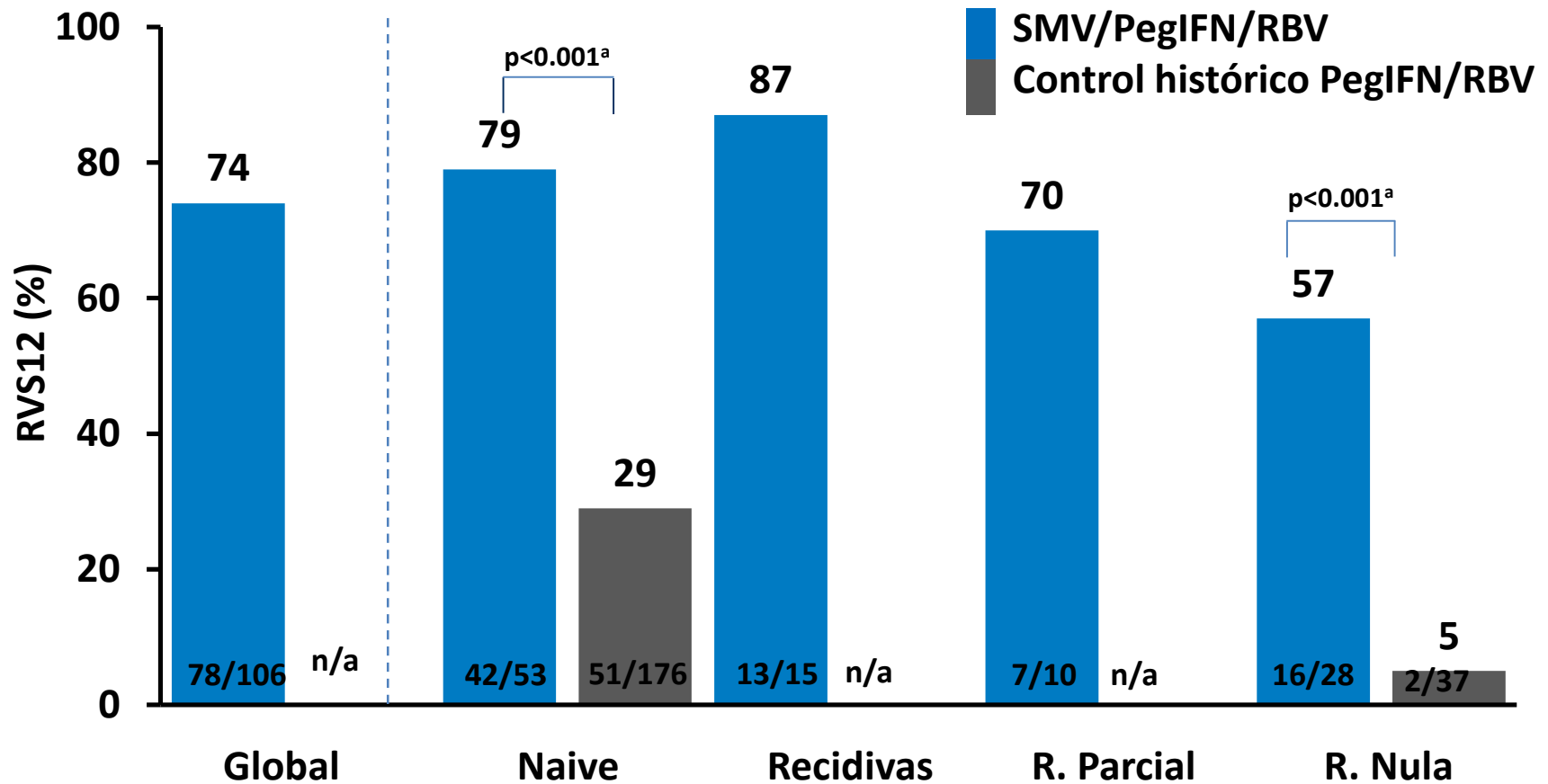
- Desenlace primario: RVS12, seguridad.
- RGT= ARN-VHC<25 4s + ARN-VHC indetectable 12s.

Características basales

Característica	Global (n=106)	Naive (n=53)	Recidivas (n=15)	R. Parcial (n=10)	R. Nula (n=28)
Género varón, %	85	91	67	90	82
Raza (Blanca/Negra), %	82/14	76/19	80/13	90/10	93/7
Mediana edad, años (rango)	48 (27–67)	48 (27–67)	49 (34–67)	48 (43–57)	47 (31–58)
Mediana HCV RNA, log ₁₀ IU/mL	7	7	6	6	6
Genotipo 1a, %	82	79	80	90	86
Con Q80K, %	28	26	20	10	43
IL28B (CC/CT/TT), %	27/56/17	29/52/19	47/40/13	10/70/20	18/68/14
Cirrosis, %	13	6	7	10	30
METAVIR score (F0–F2/F3–F4), %	42/21	51/13	60/13	20/30	25/36
Mediana CD4+ count/mm ³	629	536	561	736	770
HIV RNA (copies/mL), %					
<50	79	76	93	80	79
<200	89	83	93	100	93
TAR, %	88	81	100	90	93

RVS12, comparación con control histórico

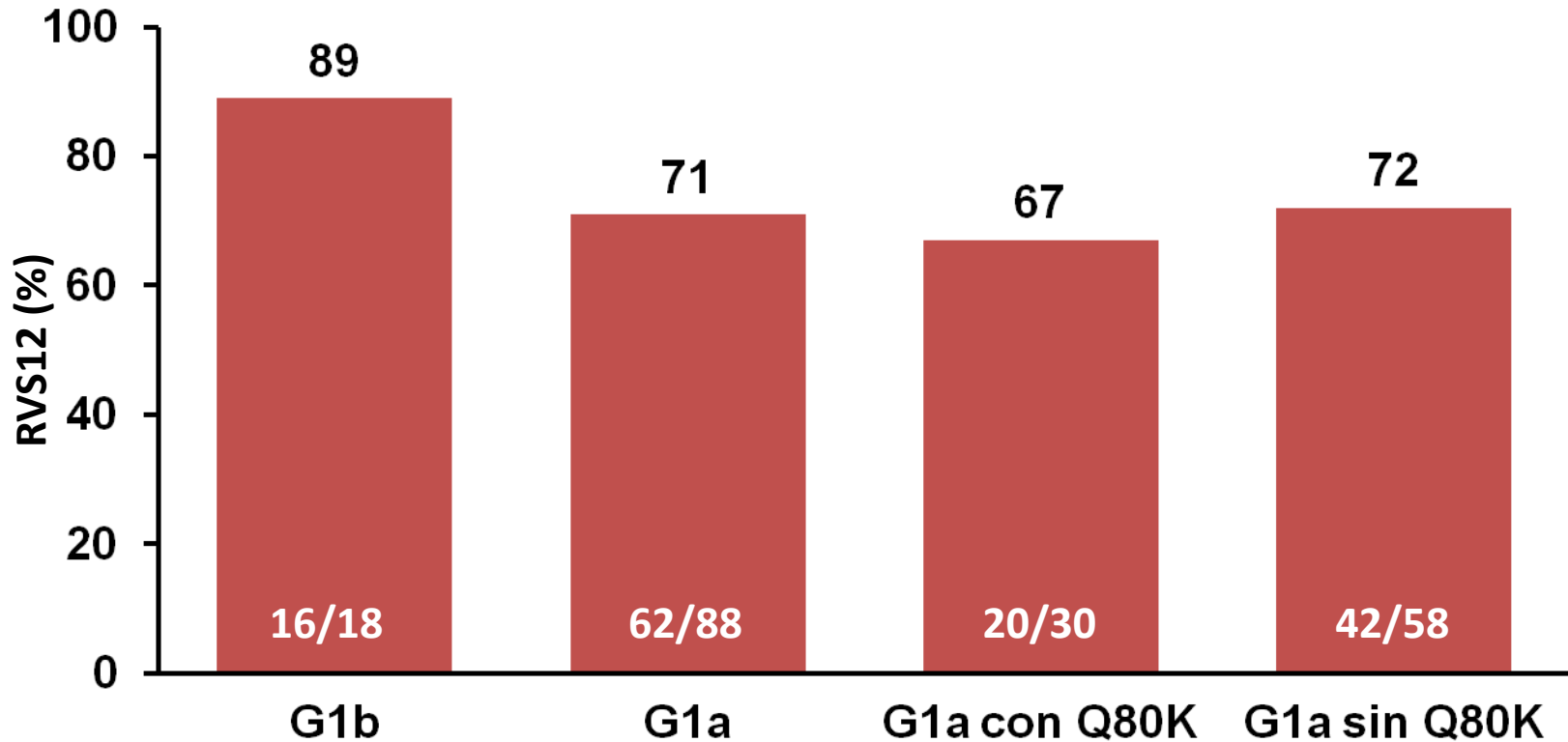
PegIFN/RBV



RTG: 89% (54/61)

RVS12: 88% naïve; 85% recidivas

RVS12 según subtipo G1 y polimorfismo Q80K (ITT)



Efectos adversos

	Global (n=106)	
EA/parámetro lab, %	Primeras 12 s	Tratamiento completo
Grado 1 o 2 / Grado 3 o 4	63 / 33	51 / 46
Cualquier EA grave	6	10
EA con interrupción de SMV	4	4
EA >25% pacientes Cansancio/ cefalea/ náusea	41 / 28 / 26	45 / 33 / 29
EA de interés especial		
Neutropenia	28	37
Prurito	20	20
Rash	16	18
Quemadura solar/ fotosensibilidad	3 / 2	4 / 2
Aumento de bilirrubina	5	5
Disminución de Hb	(n=105)	(n=106)
Grado 1 / Grado 2	13 / 11	26 / 17
Grado 3 / Grado 4	2 / 0	5 / 0
Bilirrubina	(n=105)	(n=106)
Grado 1 / Grado 2	24 / 21	24 / 21
Grado 3 / Grado 4	2 / 0	2 / 0

Conclusiones

- SMV + PegIFN/RBV muestra, en pacientes coinfectados por VIH/VHC, tasas de RVS12 elevadas, tanto en sujetos no anteriormente tratados como en aquellos sin respuesta previa a PegIFN/RBV.
- Diversas características basales no influyeron la RVS12, particularmente la presencia del polimorfismo Q80K en G1a.
- El espectro de efectos adversos en pacientes coinfectados por VIH/VHC es similar al conocido en monoinfectados por VHC.

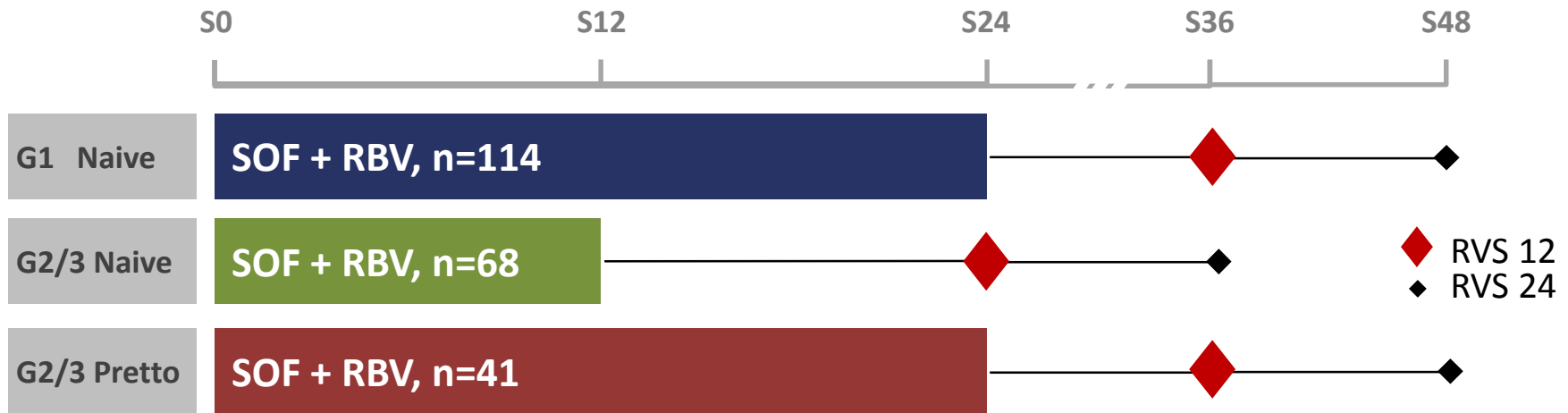
All-Oral Therapy With Sofosbuvir Plus Ribavirin For the Treatment of HCV Genotype 1, 2, and 3 Infection in Patients Co-infected With HIV (PHOTON-1)

Susanna Naggie¹, Mark Sulkowski², Jacob Lalezari³,
W. Jeffrey Fessel⁴, Karam Mounzer⁵, Margaret Shuhart⁶, Annie Luetkemeyer⁷,
David Asmuth⁸, Anuj Gaggar⁹, Liyun Ni⁹, Evguenia Svarovskaia⁹, Bill Symonds⁹,
John McHutchison⁹, Douglas Dieterich¹⁰, Maribel Rodriguez-Torres¹¹

¹Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, ²Johns Hopkins University, Baltimore, MD;; ³Quest Clinical Research, San Francisco, CA;
⁴Kaiser Permanente, San Francisco, CA; ⁵Philadelphia FIGHT, Philadelphia, PA; ⁶Harborview Medical Center, University of Washington, Seattle, WA; ⁷San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco, CA; ⁸University of California Davis Medical Center in Sacramento, CA; ⁹Gilead Sciences, Foster City, CA; ¹⁰Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, ¹¹Fundacion De Investigacion San Juan, PR

Diseño

Sofosbuvir (SOF): nucleótido inh. polimerasa, 400 mg qd, activo frente a G1-6.
PHOTON-1: Fase III, abierto, G1 naive, G2/3 no tratados y pre-tto.



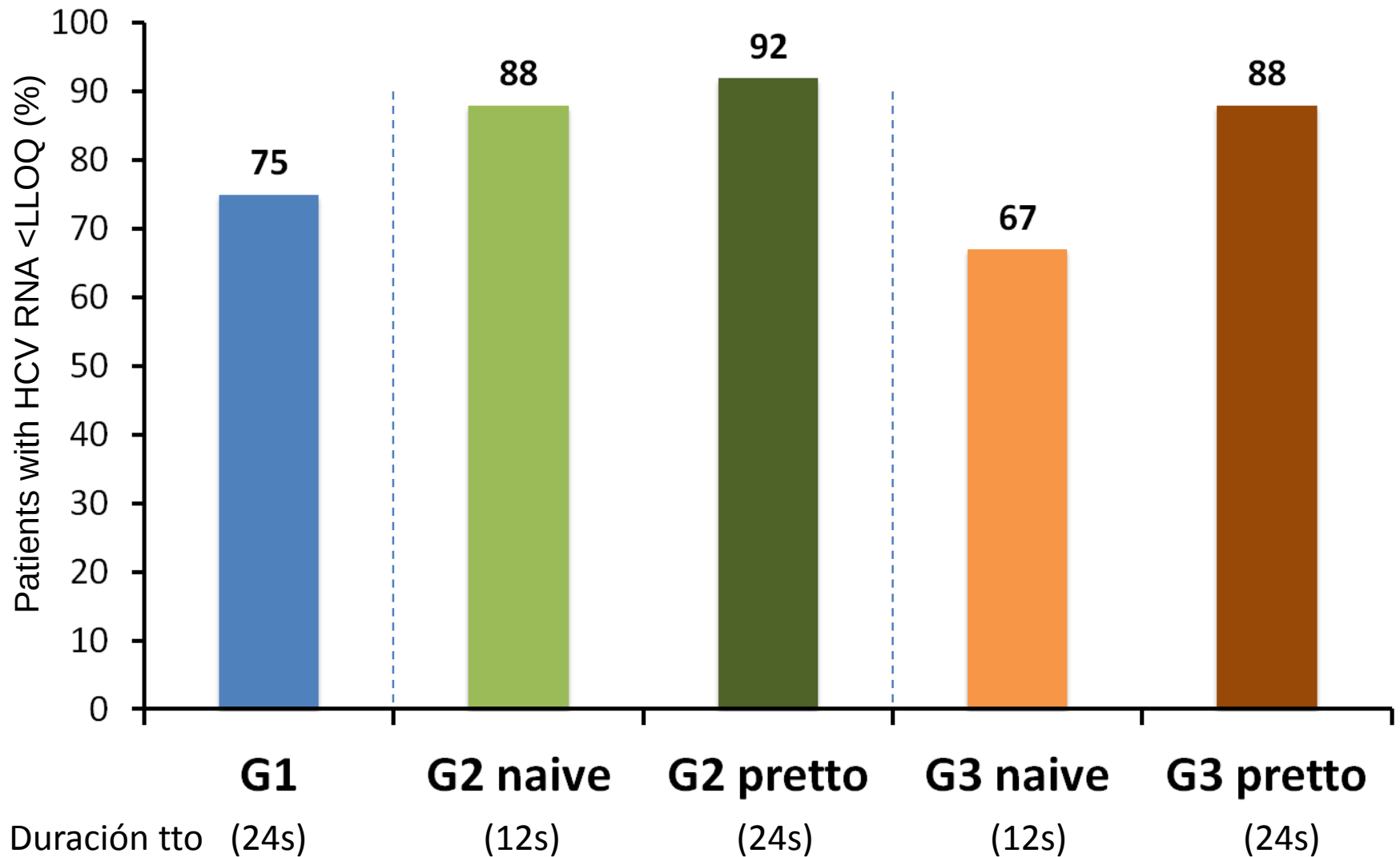
- Criterios de inclusión
 - Cirrosis sin límite de plaquetas
 - Hb: ≥ 12 mg/dL (hombres); ≥ 11 mg/dL (mujeres)
 - ARN VIH indetectable >8 semanas en TAR estable
 - CD4:
 - Con TAR: CD4 > 200 cel/mm³ y ARN VIH < 50 c/mL
 - Sin TAR: CD4 > 500 cel/mm³

Características basales

	No previamente tratados		Pretratados
	GT 1 n=114	GT 2/3 n=68	GT 2/3 n=41
Edad ¹ , años	48 (25-70)	49 (24-71)	54 (34-68)
Género varón, n (%)	93 (82%)	55 (81%)	37 (90%)
IMC ¹ , kg/m ²	27 (18-46)	27 (20-43)	27 (19-40)
Genotipo 1a, n (%)	90 (79)	NA	NA
Genotipo 2, n (%)	NA	26 (38)	24 (59)
Genotipo 3, n (%)	NA	42 (62)	17 (41)
IL28B CC, n (%)	30 (27)	25 (37)	20 (49)
HCV RNA ¹ , log ₁₀ IU/mL	6.6 (1.4-7.7)	6.3 (5.0-7.4)	6.5 (4.5-7.5)
Cirrhosis, n (%)	5 (4)	7 (10)	10 (24)
TAR, n (%)	112 (98)	61 (90)	39 (95)
CD4 ²	636 (251)	585 (246)	658 (333)

1. Media (rango); 2. Media (DE)

RVS 24 según genotipo



Efectos adversos

Pacientes, %	SOF + RBV	
	24 semanas (n=155)	12 semanas (n=68)
EAs	92	84
EAs ≥15% pacientes		
Cansancio	39	35
Insomnio	15	21
Cefalea	14	13
Naúseas	15	18
Alt. laboratorio grado≥3	33 (21)	8 (12)
Hemoglobina		
<10 mg/dL	27 (17)	7 (10)
<8.5 mg/dL	2 (1)	1 (1)
EAs grado 3-4	12	10
EAs graves	6	7
Interrupción tto por EAs	3	4
Muertes	0	1

Conclusiones

- SOF + RBV dio lugar a elevadas tasas de RVS en pacientes coinfectados por VIH y los genotipos 1, 2 y 3 del VHC.
- SOF + RBV se coadministró en la mayoría de los pacientes con TAR en pautas diversas.
- SOF + RBV se toleró bien, con una frecuencia baja de interrupciones de tratamiento por efectos adversos en pacientes coinfectados por VIH/VHC.

Use of sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination for treatment of HCV genotype-1 in patients coinfectd with HIV

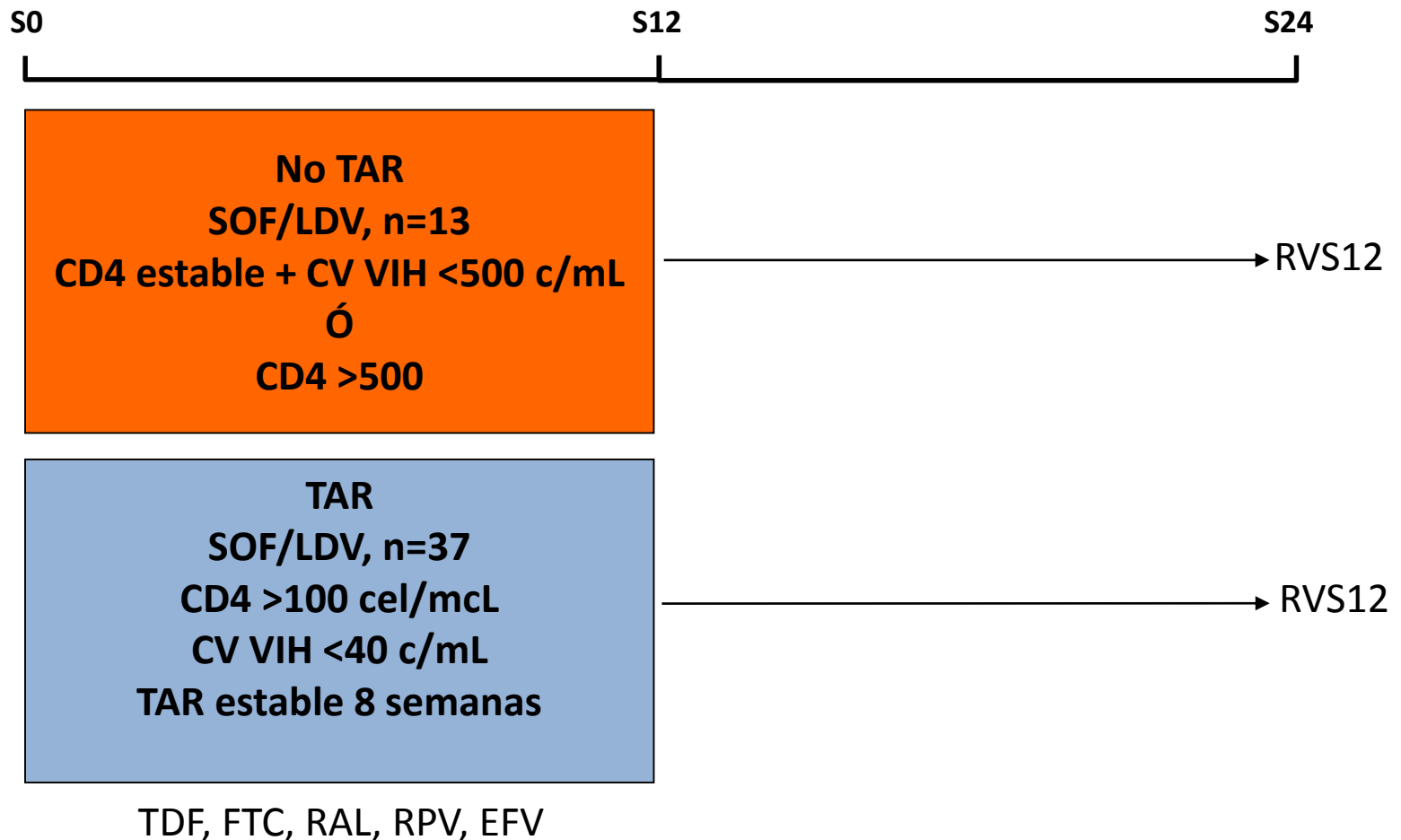
A. Osinusi^{1,2}, K. Townsend¹, A. Nelson¹, A. Kohli^{3,4}, C. Gross³, M.A. Polis¹, P.S. Pang⁵, W.T. Symonds⁵, R. Talwani², M.M. Sajadi², J. Hogan⁶, D. Benator⁷, M. Subramanian⁵, J. Mchutchison⁵, H. Masur⁴, S. Kottlil¹, for the NIAID ERADICATE Study Team.

¹Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, ²Institute of Human Virology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, ³Frederick National Laboratory for Cancer Research, Funded by the NCI Contract No. HHSN261200800001E, Clinical Research Directorate/Clinical Monitoring Research Program, Leidos Biomedical Research Inc., Frederick, ⁴Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, MD, ⁵Gilead Sciences, Foster City, CA, ⁶Unity Health Care Inc, ⁷Infectious Diseases Section, Washington, DC Veteran Affairs Medical Center and George Washington University Medical Center, Washington, DC, United States

EASL 2014, abstract O14

Diseño

N-NS5B+NS5A: SOF/ledipasvir (LDV) coformulados (400/90 mg).
ERADICATE: Fase II, abierto, G1 naive, no cirrosis.

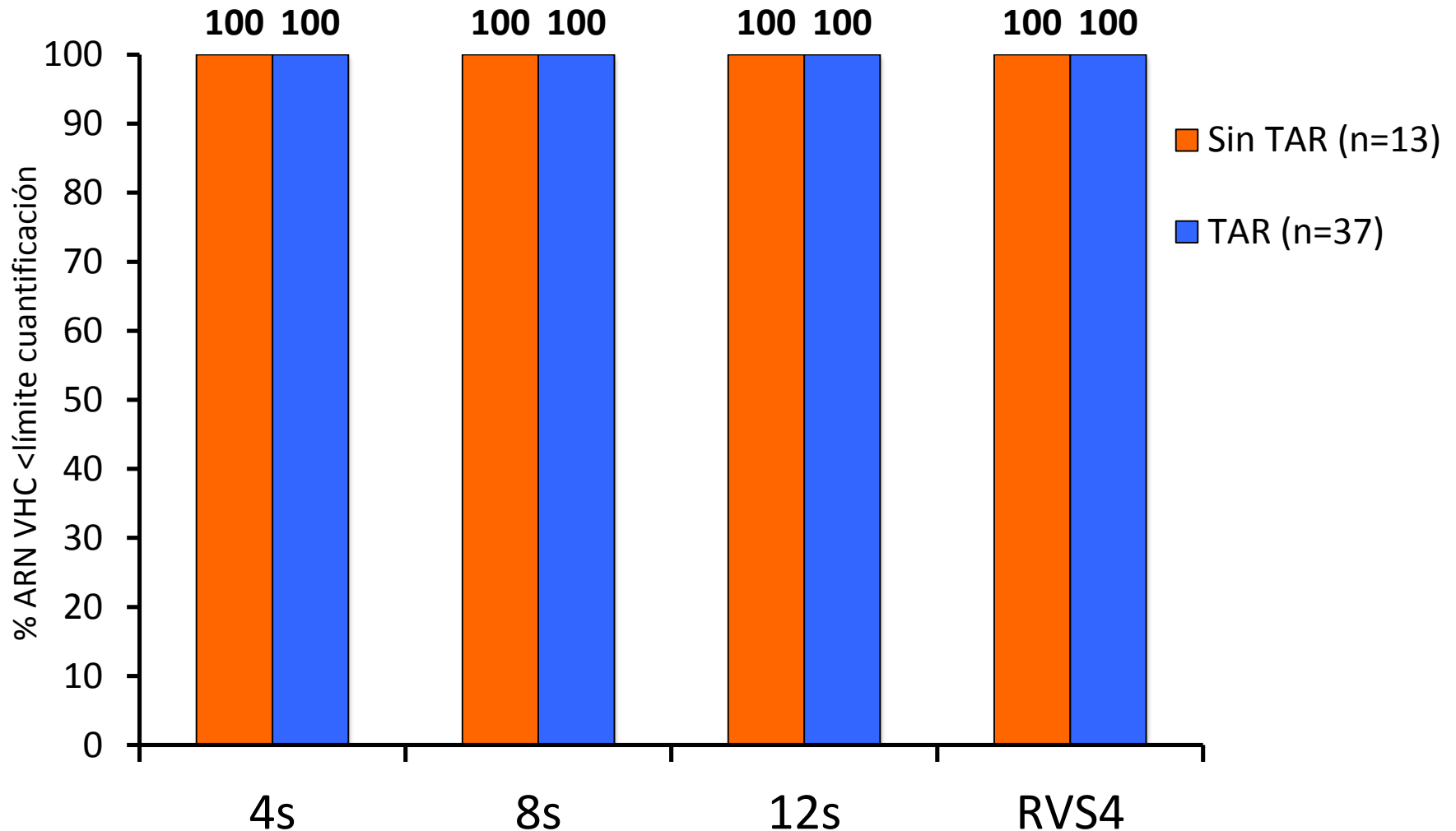


Características basales

	SOF/LDV sin TAR N=13	SOF/LDV con TAR N=37
Edad ¹ , años	59 (48-63)	58 (34-75)
Género varón, n (%)	7 (54)	30 (81)
Raza negra, n (%)	10 (77)	32 (86)
IMC ¹ , kg/m ²	26 (22-35)	26 (19-41)
Genotipo 1a, n (%)	9 (75)	30 (81)
ARN VHC ¹ , log ₁₀ IU/mL	6.1 (4.1-7.3)	5.97 (4.8-7.1)
F3, n (%)	5 (38)	8 (22)
CD4 ¹ , cel/mcL	687 (319-1287)	576 (113-1612)

1. Media (rango).

Respuesta al tratamiento



Efectos adversos

Proporción de pacientes (%)	SOF/LDV N=13	SOF/LDV+RBV N=37
EA grave	0	0
Interrupción por EA	0	0
Muertes	0	0
EA lab grado ≥ 2		
Neutropenia	2 (15)	4 (11)
Hipofosfatemia	1 (8)	7 (19)
Elevación ALT	1 (8)	3 (8)

Conclusiones

- En pacientes coinfectados por VIH/VHC, con y sin TAR, la RVS4 a SOF/LDV durante 12 semanas es muy alta.
- SOF/LDV se toleró bien y fue seguro en combinación con diversos regímenes de TAR.

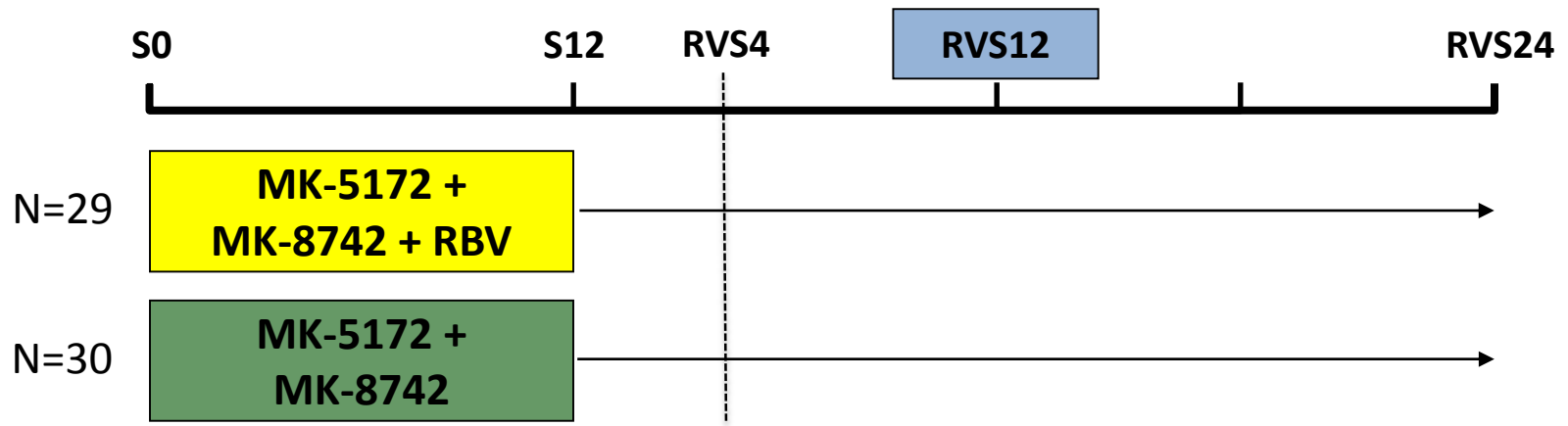
Efficacy and safety of the all-oral regimen, MK-5172/MK-8742 +/- RBV for 12 weeks in GT1 HCV/HIV co-infected patients: The C-WORTHY study

M. Sulkowski¹, J. Mallolas², S. Pol³, M. Bourliere⁴, J. Gerstoft⁵,
O. Shibolet⁶, R. Nahass⁷, E. DeJesus⁸, M. Shaughnessy⁹, P. Hwang⁹,
J. Wahl⁹, M.N. Robertson⁹, B. Haber⁹.

¹Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, United States; ²Hospital Clínic, Barcelona, Spain; ³Université Paris Descartes, APHP, Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin, INSERM U 1016 Institut Cochin, Paris, ⁴Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Joseph, Marseille, France; ⁵Department of Infectious Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁶Department of Gastroenterology, Liver Unit, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel; ⁷ID Care, Hillsborough, NJ, ⁸Orlando Immunology Center, Orlando, FL, ⁹Merck, Whitehouse Station, NJ, United States

Diseño

IP-VHC+NS5A: MK-5172 100 mg QD + MK-8742 50 mg QD; +/- RBV.
C-WORTHY: Fase II, abierto, G1, dos partes (A y B).



Criterios de inclusión

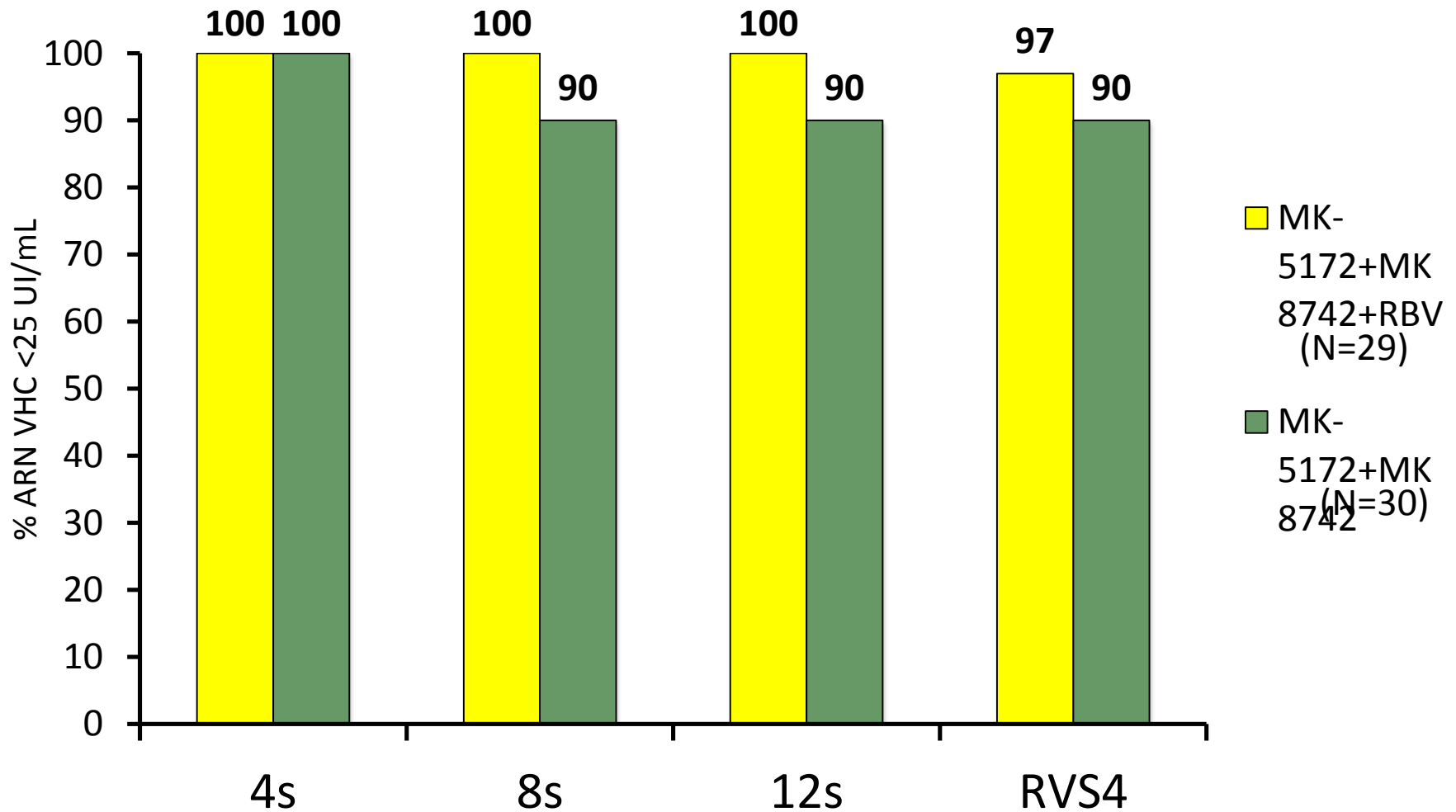
- No cirrosis
- TAR: 2 AN + RAL, estable x8 semanas
- CD4 > 300 cel/mcL
- ARN VIH indetectable x24 semanas

Características basales

	MK-5172 + MK-8742 + RBV N=29	MK-5172 + MK-8742 N=30
Edad ¹ , años	46 (27-63)	44 (22-62)
Género varón, n (%)	23 (79)	24 (80)
Raza negra, n (%)	5 (17)	4 (13)
CD4 ² , cel/mcL	609 (280)	643 (312)
ARN VIH indetectable, n (%)	29 (100)	30 (100)
Genotipo 1a, n (%)	24 (83)	22 (73)
IL28B CC, n (%)	11 (38)	8 (27)
ARN VHC ³ , log ₁₀ IU/mL	6.3	6.4
Fibrosis F0-F2, n (%)	27 (93)	27 (90)

1. Mediana (rango); 2. Media (DE); 3. Mediana.

Respuesta según brazo de tratamiento



Fracasos virológicos:

Brazo +RBV: 1 recidiva

Brazo –RBV: 2 breakthrough (niveles MK↓) + 1 perdido

Efectos adversos

Proporción de pacientes, n (%)	MK-5172 + MK-8742 + RBV N=29	MK-5172 + MK-8742 N=30
EA grave	2 (7)	1 (3)
EA grado 3-4 lab	0	0
Interrupción por EA	0	0
Muertes	0	0
Rebote de CV VIH	0	0
Hb <10 g/dL	1 (3)	0
Bilirrubina >x5	0	0

Conclusiones

- MK-5172 + MK-8742 +/- RBV durante 12 semanas demuestra una elevada eficacia en coinfectados, con tasas de RVS4 90-97%.
- MK-5172 + MK-8742 +/- RBV se toleró bien y no hubo interrupciones por EA.
- El perfil de seguridad y eficacia de MK-5172 + MK-8742 +/- RBV en coinfectados por VIH/VHC es similar al de otros grupos estudiados en el EC C-WORTHY.